

Japanese Unexamined Patent Publication No.: 63-152372

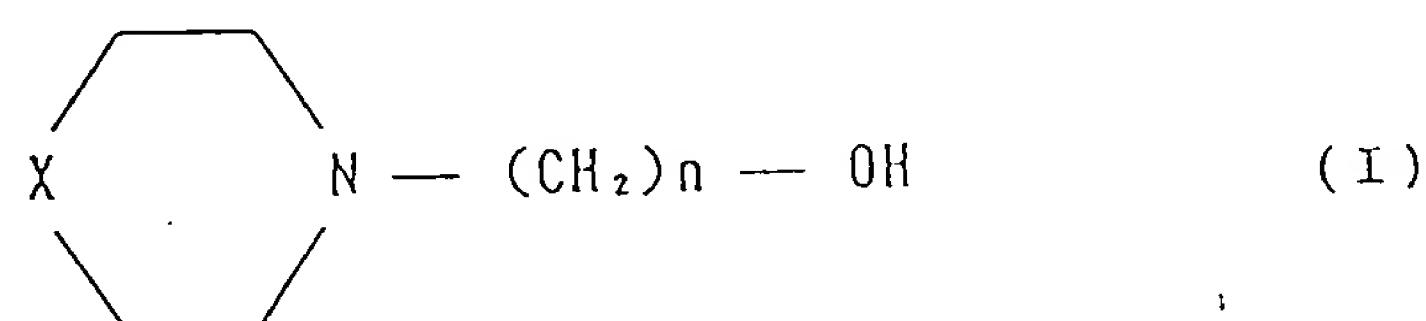
Publication Date : June 24, 1988

Title of Invention: Salt of Diclofenac and Cyclic Organic
Base, and Pharmaceutical Composition
Containing the Same

Application No.: 62-285664

Date of Filing : November 13, 1987

Summary: A salt of diclofenac(2-[(2,6-dicyclophenyl)-amino]-
benzeneacetic acid) and a cyclic organic base represented the
following formula (I):



[where X is a radical represented by $(CH_2)^m$ (where m is 0, 1 or 2), oxygen, sulfur or NR (where R is an alkyl of $C_1 - C_4$), and n is 2 or 3]

⑪ 公開特許公報 (A) 昭63-152372

⑫ Int. Cl.	識別記号	序内整理番号	⑬ 公開 昭和63年(1988)6月24日
C 07 D 295/02		A-6742-4C	
A 61 K 31/205	ABE	7330-4C	
31/40			
31/435			
C 07 C 99/00			
101/447		7451-4H	
C 07 D 295/02		Z-6742-4C	審査請求 未請求 発明の数 3 (全4頁)

⑭ 発明の名称 ジクロフェナックと環状有機塩基との塩、およびそれを含有する薬剤組成物

⑮ 特願 昭62-285664

⑯ 出願 昭62(1987)11月13日

優先権主張 ⑰ 1986年11月13日 ⑱ イタリア (IT) ⑲ 22320 A/86

⑳ 発明者 アントニオ・ジジョッティ

スイス国、ヴェジア (ティチーノ) (無番地)

㉑ 発明者 ミケーレ・ディ・シェナ

イタリア国、20080 シスリアーノ (エムアイ) ヴィア・

㉒ 出願人 アルテルゴン・エスエイ。

スイス国、06903 ルガノ、ヴィア・ドガーナ・ヴェツチ

ア 2

㉓ 代理人 弁理士 山下 積平

明細書

1. 発明の名称

ジクロフェナックと環状有機塩基との塩、
およびそれを含有する薬剤組成物

2. 特許請求の範囲

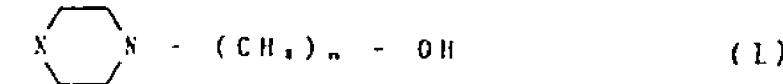
(1) ジクロフェナック (2-[2,6-ジクロロフェニル]-アミノ]-ベンゼンアセチックアシッド) と一般式 (I)。



[式中、Xは式 $(\text{CH}_2)_m$ で示される基 (ここでmは0, 1または2)、酸素、硫黄またはNR (ここでRはC₁~C₄のアルキル基) であり、nは2または3である]

で示される環状有機塩基との塩。

(2) ジクロフェナック (2-[2,6-ジクロロフェニル]-アミノ]-ベンゼンアセチックアシッド) を適宜な有機溶媒に溶解し、一般式 (I)。



[式中、Xは式 $(\text{CH}_2)_m$ で示される基 (ここでmは0, 1または2)、酸素、硫黄またはNR (ここでRはC₁~C₄のアルキル基) であり、nは2または3である]

で示される環状有機塩基との塩を加え、固形化合物を反応させ、溶媒を除去し結晶化して生成物を得ることを特徴とするジクロフェナックと該環状有機塩基との塩の製造方法。

(3) 前記有機溶媒がアセトン、エタノールまたはクロロホルムである特許請求の範囲第2項記載の製造方法。

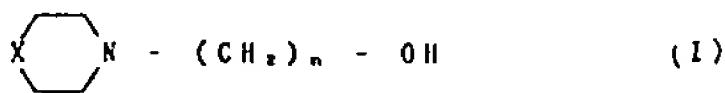
(4) 環状有機塩基 (I) がジクロフェナックに對し当モルあるいは少し過剰な量加えられることを特徴とする特許請求の範囲第2項記載の製造方法。

(5) 前記反応は恒温の温度で0.5~3時間操作して導かれることを特徴とする特許請求の範囲第2項記載の製造方法。

(6) 真空において、-45°Cの温度で蒸留して溶媒を除去することを特徴とする特許請求の範囲第2項記載の製造方法。

(7) 前記結晶化は溶媒を除去した残留物を搅拌下ヘキサンまたは石油エーテルで処理して行なうことを特徴とする特許請求の範囲第2項記載の製造方法。

(8) 製薬上受容可能な無効成分と共に、ジクロフェナックと一般式(I)。



[式中、Xは式 $(\text{CH}_2)_m$ で示される基(ここでmは0, 1または2)、酸素、硫黄またはNR(ここでRはC₁~C₄のアルキル基)であり、nは2または3である]

で示される環状有機基との塩を治療上有効な量含有する薬剤組成物。

(9) ジクロフェナックと前記環状有機基との塩を単位適量当りジクロフェナック10~200mgに相当する量含有することを特徴とする特許請

求の範囲第8項の組成物。

(10) 極口投与用に少量の水に溶解して溶液となるように、顆粒状に製造され水を通さない袋に入れられたものであることを特徴とする特許請求の範囲第8項記載の組成物。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

この発明はジクロフェナックと環状有機基との塩、およびそれを含有する薬剤組成物に関する。

さらに特別には、本発明は極口投与用に即座に溶液として用いるために顆粒に形成されたジクロフェナックと環状有機基との塩に関する。

[従来の技術]

ジクロフェナック(2-[2,6-ジクロロフェニル]-アミノ)-ベンゼンアセチックアシッド)はかなり以前から知られている消炎剤であり、この消炎剤は極めて多数の他の化合物と共に分類上米国特許第3,558,690号の一般式に入る。

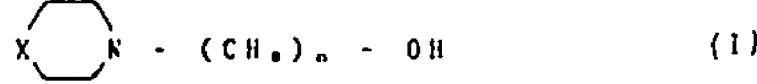
3

これらの化合物の特徴の1つは、これらが酸の存在下で環化して相応するインドリノンになることである。開環形態で安定性を得るために、例えば前記特許に記載されているように、これらを活性の無い有機あるいは無機の基で塩化する。

しかし、この特許には該塩の水に対する溶解度についての情報は与えられておらず、また該特許が教受するところを利用できるようになってから数年が経過したにもかかわらず、未だ水溶性のジクロフェナックの薬剤組成物は市場に送り出されていない。

[問題点を解決するための手段]

発明者等はジクロフェナックを一般式(I)。



[式中、Xは式 $(\text{CH}_2)_m$ で示される基(ここでmは0, 1または2)、酸素、硫黄またはNR(ここでRはC₁~C₄のアルキル基)であり、nは2または3である]

で示される環状有機基で塩化することにより、

4

水溶性に侵れたジクロフェナックを得ることができることを見出しました。これは、米国特許第3,558,690号に包含され、ジクロフェナックと樹脂から見れば一般式(I)の基に非常に似ている2-アミノ-エタノールやビロリシンのような基との塩が事實上水に不溶であるという本実にかんがみれば非常に驚くべきことである。

現在用いられている経口投与用錠剤に対比して、ジクロフェナックと式(I)の基との塩で特に予見できなかった進歩した点は、顆粒状に製造し水が通らない袋に入れることにより、効力が充分に維持されているときに胃に障害を引き起さない性質を有する水溶液を即座に製造できることである。

薬物を摂取する患者から危険を取り除く性質に示される非常に大きい進歩は、製薬上の応用により明らかに少なからぬ利益となる。

従って、ジクロフェナックと式(I)の基との塩は本発明の課題を構成する。さらに、該塩を治療上有効な適量含有する薬剤組成物は本発明の

5

6

課題を構成する。

この塩の調製方法は工業的に見れば極めて単純なものであり、ジクロフェナックを適宜な有機溶媒に溶解し、式(1)の塩基を加え、両化合物を反応させ、溶媒を除去し結晶化して生成物を得ることを特徴とする。

ジクロフェナックの溶解に適宜な有機溶媒はアセトン、エタノールおよびクロロホルムである。塩基はジクロフェナックに対して当モルあるいは少し過剰な量を用いる。反応は包囲の温度で0.5～3時間攪拌して導かれる。溶媒は真空において35～45°Cの温度で蒸留により除去する。蒸留の残留物を強攪拌下ヘキサンまたは石油エーテルで処理して塩を結晶化する。

こうして得られた未精製の塩をアセトンに溶解して、ヘキサンまたは石油エーテルで結晶化する。

ジクロフェナックとヒドロキシエチルビロリジン(1D)またはヒドロキシエチルビペリジン(1P)との塩の溶解特性を、ジクロフェナック

とソジウム(SD)ビロリジン(PD)または2-アミノエタノール(AD)の塩と比較して以下の表に示す。

化合物	溶解度 (g %/v)	溶媒pH	沈殿開始
1D	> 50	7.5	24時間
1P	> 20		
SD	1.36	7.6	
PD	実質上不溶		
AD	実質上不溶		

ジクロフェナックと式(1)の塩基との塩はセルフライフにも使われている。

本発明による薬剤組成物は、製薬上受容可能な液体、有機あるいは無機型の固体無効成分と共に、油吸上効能のジクロフェナックと式(1)の塩基との塩を含有するものであり、経口投与が可能である。好ましくは、該組成物は単位過量当たり、10～200mgのジクロフェナックに

7

8

相当する有効成分量を含有する。

好ましい薬剤形状の例は、水を通さない材質の袋に入れた顆粒であり、それを経口投与用に溶解するため少量の水に溶解する。

無効成分に加うるに、該組成物は防腐剤、安定剤、潤滑剤、乳化剤、浸透圧調節剤、緩衝剤、ダイスティッフ(dyestuffs)、甘味剤、香料剤を含有することができる。

以下の実施例は、本発明の実例を規定して記述するものではない。

実施例1

ジクロフェナックとヒドロキシエチルビロリジンとの塩の調製

14.75g(49.8モル)の2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-アミノ]-ベンゼンアセチックアシッド(ジクロフェナック)をアセトン(50ml)に溶解し、5.75g(19.9モル)の新しく蒸留したヒドロキシエチルビロリジンを加えて溶解を得た。

その溶液を包囲の温度で1時間攪拌下に保持し

た後、40°C、真空で溶媒を除去した。

油状の残留物をヘキサン(100ml)で処理し、得られた混合物を油状が結晶状の固体になるまで強攪拌下に保持し、それを経過により分別し乾燥した。融点57～58°Cの生成物が1.7g(理論量の83%の収率)得られた。

このようにして得られた未精製の生成物をアセトン(50ml)に溶解し、動物炭で脱色し経過した。溶液を真空において蒸発させ、残留物を前述のようにヘキサンで処理した。ジクロフェナックとヒドロキシエチルビロリジンとの塩は融点97.5～100°Cで純粋な状態で得られた。

実施例2

ジクロフェナックと1-(2-ヒドロキシエチル)-ビペリジンとの塩の調製

8.9gの2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-アミノ]-フェニルアセチックアシッドを220mlのエチルアセテートに溶解した溶液を、1.88gの1-(2-ヒドロキシエチル)-ビペリジンを20mlのエチルアセテートに溶解した溶液で

9

搅拌しながら処理した。

30分後溶んだ溶液を減圧下、密栓が100mlになるまで濃縮し、さらに100mlのジエチルアセテートで希釈した。2-[2,6-ジクロロフェニル]-アミノ]-フェニルアセチックアシッドの1-(2-ヒドロキシエチル)-ビペリジン塩の結晶が沈殿したので、それを選別した。融点109~111°C、水に対する溶解度20% w/v。

実施例3

ジクロフェナックとヒドロキシエチルビロリジンとの塩を含有する顆粒の調製

以下の組成を有する顆粒を調製した。

ジクロフェナックとヒドロキシエチルビロリジンとの塩	70mg
ソルビトール	1798mg
アスパーティム(aspartame)	50mg
ポリエチレングリコール6000	150mg
E 124	1mg
E 110 HC	1mg

11

12

50mgを含有し飲用に適した溶剤となる。

香味剤

130mg

70gのジクロフェナックとヒドロキシエチルビロリジンとの塩、1,798kgのソルビトールおよび50gのアスパーティムを鋼製立方体混合機で20分間混合した。

150gのポリエチレングリコール6000、1gのE 124 および1gのE 110 HCを搅拌下250mlの沸騰水に溶解した。

このようにして調製した固体混合物と溶液を流動床造粒機中で100mlの混合用の水を用い混合した。このようにして得られた顆粒をメッシュの幅1mmの振動ふるいによりふるいにかけた。

130gの香味剤を同じふるいによりふるい分け、上記顆粒と共に立方体混合機で20分間混合した。

このようにして得られた顆粒を水を通さない材質の袋に、各袋に2.2gつづ入れるように分配した。

使用するときには、各袋の内容物は容易に少量の水に溶解して、酸の形としてジクロフェナック

13

—838—